

ČÍM, KDY A KOHO S PLICNÍ EMBOLIÍ TROMBOLYZOVAT?

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU TROMBOLYTICKÁ LÉČBA AKUTNÍ PLICNÍ EMBOLIE

Tomáš Janota

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Interv Akut Kardiolog 2008; 7(5): 176–177

Myšlenka trombolytické léčby plicní embolie (PE) je 40 let stará a 30 let probíhají diskuze o její bezpečnosti a přínosnosti. V léčbě klinicky masivní PE, tedy PE s hypotenzí, eventuálně s dalšími projevy hemodynamické nestability či kardiopulmonálního selhání, je nyní trombolytická léčba jednoznačně doporučována⁽¹⁾. Doporučení však vychází jen z různých menších studií a registrů. K dispozici je jediná randomizovaná studie z roku 1995 používající jako trombolytikum streptokinázu⁽²⁾. Studie přitom možná dokládá především úskalí získávání spolehlivých informací založených na řádně provedených zaslepených randomizovaných studiích u akutních, natož pak u kritických, bezprostředně život ohrožujících stavů. Do studie bylo zařazeno jen 8 nemocných. Když první 4 nemocní léčení trombolýzou přežili, 4 nemocní léčení jen heparinem zemřeli, musela být studie ukončena. Mortalita klinicky masivní PE přes výsledek studie není stoprocentní stejně jako přežívání po trombolytické léčbě není stoprocentní. Ve studii sehrála jistě roli náhoda a výsledek byl skoro určitě ovlivněn chybou malých čísel. Nikdy se tedy nedozvíme, jak by výsledek vypadal třeba při zařazení 50 nemocných. V dalších publikovaných pracích byla u klinicky masivní PE úspěšně využívána i jiná trombolytika. Doporučení proto připouští použití různých trombolitik včetně streptokinázy⁽¹⁾. Evropská doporučení přeci jen naznačují, že za standardní léčbu je považována altepláza s osvědčeným rychlým působením⁽³⁾. Dále probíhají studie s novějšími, většinou bolusově podávanými trombolitiky s rychlým nástupem účinku jako je tomu u tenekteplázy. Při řešení kritických stavů je pochopitelně dávána přednost rychleji působícím, i když dražším preparátům. Vyšší náklady na léčbu jsou akceptovány vzhledem k tomu, že klinicky masivních PE je „jen“ 5–12 %.

V posledních letech se z několika důvodů dostala do popředí zájmu trombolytická léčba, tzv. submasivní PE charakterizované známkami dysfunkce pravé komory bez manifestního hemodynamického dopadu. Příznivý efekt trombolytické léčby u těchto nemocných podpořily především výsledky studie MAPPET⁽⁴⁾. Z více prací je ale zřejmé, že minimálně u třetiny nemocných se submasivní PE dojde ke zhoršení klinického stavu, eventuálně až k úmrtí^(5,6). Tito nemocní stejně jako nemocní s klinicky masivní PE profitují z trombolytické léčby. Problém je, jak skupinu rizikovějších nemocných rozeznat. V posledních letech byla prokázána možnost stratifikace rizika hemodynamicky stabilních nebo zdnalivě hemodynamicky stabilních nemocných s PE pomocí vyšetření plazmatické koncentrace troponinů T a I a také pomocí vyšetření natriuretického peptidu typu B (BNP) nebo jeho N-terminálního fragmentu (NT-proBNP)⁽⁷⁾. Pozitivní prediktivní hodnota kombinace echokardiografického nálezu dysfunkce pravé komory a zvýšení troponinů či natriuretických peptidů je sice jen 37 % pro komplikace a 17 % pro úmrtí, ale negativní prediktivní hodnota se blíží 99 %. Proti řízení léčby podle výsledků biochemických markerů mluví poznatek, že dvě třetiny nemocných umírá

v prvních dvou hodinách PE. Čekání na výsledky statimových vyšetření může být z tohoto pohledu příliš dlouhé. Hodnoty natriuretických peptidů a troponinů by asi měly být využívány k rozhodování o léčbě jedině v případech okamžité dostupnosti výsledků z bed-side point-of-care zařízení. Vzestup troponinů navíc můžeme čekat nejdříve za dvě, ale spíše za více hodin hodiny od začátku PE a diagnostický vzestup natriuretických peptidů pozorujeme často s podobnou latencí podmíněnou mechanismem genové exprese zajišťující jejich zvýšenou syntézu. Z tohoto pohledu je nesprávné čekat na výsledky laboratorních vyšetření, i když je samozřejmě okamžitě provedeme. Prioritou při přijetí nemocného s „nemasivní“ PE zejména v přítomnosti klinických známek její závažnosti (vyšší srdeční frekvence, vyšší potřeba oxygenoterapie) a při velkém rozsahu PE podle zobrazovací metody by mělo být okamžitě provedení echokardiografického vyšetření. Pokud je u těchto nemocných prokázána dysfunkce pravé komory, je zřejmě racionální okamžitě zahájení trombolytické léčby. Provedení trombolytické léčby může být obzvláště přínosné při proximální flebotrombóze, při echokardiografickým nálezu mobilních trombů v pravostranných srdečních oddělech a snad i při foramen ovale patens. U nemocných se submasivní PE by samozřejmě měly být přísně respektovány kontraindikace trombolytické léčby a ne jako tomu bylo v některých studiích, kde až 20 % nemocných bylo k trombolytické léčbě vlastně nevhodných. Výše popsany postup se bohužel nemůže stejně jako řada jiných doporučení v intenzivní medicíně opřít o velké studie. Vychází převážně ze zkušenosti a logických předpokladů.

Když už se k trombolytické léčbě rozhodneme, chceme samozřejmě podat trombolytikum s co nejrychlejším efektem. Na jednu stranu se tedy u nemocných se submasivní PE ozývá apel na co nejúčinnější léčbu omezující počet závažných až fatálních komplikací, na druhou stranu se ozývá obava z nepříjemné ekonomické zátěže, pokud bychom léčili nemocné se submasivní PE například relativně drahou alteplázou, když submasivní PE je poměrně frekventní (30–40 %). Jako řešení tohoto dilematu se objevuje myšlenka na použití výrazně levnější trombolytické léčby streptokinázou, kterou jsme standardně užívali léta k léčbě nemocných s akutním infarktem myokardu. Poněkud opomíjen je při tom fakt, že i v naší republice na sklonku éry rutinní trombolytické léčby akutních infarktů myokardu začínala streptokinázou vytlačovat z několika důvodů diskutovaných v článku doc. Janouška v tomto čísle časopisu, altepláza⁽⁸⁾. Streptokináza z českého trhu po rychlém rozšíření primární angioplastické léčby většiny akutních infarktů s ST elevacemi nakonec zmizela. Nedávné obnovení registrace streptázy v České republice okamžitě vedlo k úvahám na její využití v léčbě PE. Je možné, že obnovení registrace bylo inspirováno nadějí na rozšíření jejího využívání právě u PE.

Podíváme-li se na ekonomický problém z pohledu statistických údajů, zjistíme, že se uvažovaná léčba vlastně týká celkem malého počtu nemocných. Podle

MUDr. Tomáš Janota, CSc.

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

e-mail: tomasjanota@atlas.cz

předpokladů Evropské kardiologické společnosti dochází v České republice ročně zhruba k 10 000 PE. Z toho submasivních PE je 30–40 %. Z této podskupiny má pouze 30–40 % nemocných vyšší riziko komplikací ospravedlňující podání trombolýzy a to je zhruba jen 1 000 osob. Při vyřazení všech nemocných s kontra-indikací trombolytické léčby se toto číslo dále sníží. Proti argumentu ceny vyznívá alespoň v podmínkách Spojených států amerických také ekonomická analýza ukazující na mírný finanční benefit zdánlivě nákladnější trombolytické léčby⁽⁹⁾.

Další otázkou pro budoucí doporučení pro diagnostiku a léčbu PE je terminologie. Běžně je označení masivní PE používáno klinikem pro PE s projevy kardiopulmonálního selhání, ale i radiologem popisujícím rozsáhlou PE, a to přesto, že je nemocný hemodynamicky zcela stabilní. Při snaze o jednoznačnost vyjádření je snad možné jediné doplnění upřesňujícího výrazu „klinicky“ nebo „morfoloogicky masivní PE“. Označujeme-li část PE jako masivní, zdá se logické mít nějaké označení i pro ostatní „nemasivní“ PE, které však bohužel chybí nebo není vžitě. Hrozí tak dokonce záměna podsouboru „klinicky submasivních PE“ s celou skupinou „nemasivních“ PE.

Literatura

1. Widimský J, Malý J, Eliáš P, Lang O, Franc P, Roztočil K. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie. *Cor Vasa* 2008; 50(Suppl): 1S25–1S72.
2. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia M de Arriaga-Nava R, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomised controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227–229.
3. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301–1336.
4. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al, for the Management strategies And Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators (MAPPET-3). *N Engl J Med* 2002; 347: 1143–1150.
5. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the Initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744–749.
6. Yanzhou Z, Tongwen S, Ben H, Lexin W. Thrombolytic therapy with urokinase for pulmonary embolism in patients with stable hemodynamics. *Med Sci Monit*, 2007; 13(1): CR20–CR23.
7. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573–1579.
8. Janoušek J. Trombolytická léčba akutní plicní embolie. Streptokináza znovu na scéně? *Interv Akut Kardiol* 2008; 7(5): v tisku.
9. Perloff DJ, Sanders GD, Gould MK. Effectiveness and cost-effectiveness of thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2007; 167: 74–80.